

# Pengaruh Pemberian Madu terhadap Gambaran Histopatologi Lambung

## Studi pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Indometasin

### *The Effect of Honey Administration on Gastrohistopathological Image Study In Male White Wistar Rat Induced With Indomethacin*

Agus Suprijono<sup>1\*</sup>, Setyo Trisnadi<sup>2</sup> dan Henri Perwira Negara<sup>3</sup>

#### ABSTRACT

**Background:** Gastric disorder often generates clinical symptoms such as gastritis or peptic ulcer. Bee honey has high nutrient has been shown to have a protective effect against drugs destroying stomach. The purpose of this study was the difference effect of honey in various concentrations on the gastrohistopathological image in male white Wistar rat induced with indomethacin.

**Design and Methods:** This was an experimental research using control group post test design. 24 male white rats Wistar were randomly divided into 6 groups of 4 mice each. Group I served as the control group (standar and aquades), group II: 3.78 mg of indometachin, group III: 3.78 indomethacin and 3.6 ml honey (25%), group IV: 3.78 indomethacin 3.6 ml honey (50%), group V: 3.78 mg indomethacin 3.78 mg and 3.6 ml (75%), group VI: 3.78 indomethacin 3,78 mg and honey 3.6 ml 100%. Treatment given by sonde once a day for 15 days. the gastrohistopathological image was evaluated for degree of gastritis and degree of peptic ulcer. The data were tested with test Kruskal-Wallis followed by Mann-Whitney test.

**Results:** Kruskal-Wallis test showed at least significant differences in the degree of gastritis and peptic ulcer between between the two groups ( $p < 0.05$ ). Mann-Whitney test howed that not all groups compared to control showed a significant different in the degrees of gastritis and peptic ulcer.

**Conclusion:** The study suggested that honey have effect on the gastrohistopathological image of indomethacin-induced stomach (Sains Medika, 3(1):41-47).

**Key words:** bee honey, Image of stomach histopathology, indomethacin

#### ABSTRAK

**Latar belakang:** Gangguan lambung sering menimbulkan gejala klinis berupa gastritis atau ulkus peptikum. Madu memiliki zat gizi tinggi yang memiliki efek perlindungan terhadap obat-obatan yang merusak lambung. Penelitian ini bertujuan mengetahui perbedaan pengaruh pemberian madu dengan berbagai konsentrasi terhadap gambaran histopatologi lambung tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi indometasin.

**Metode:** Penelitian eksperimental dengan rancangan *post test only control group design* ini menggunakan 24 ekor tikus putih jantan galur wistar dibagi dalam 6 kelompok secara random, lama perlakuan 15 hari. Kelompok I: pakan standar dan aquadest (PS+A); kelompok II: (PS+A), dan indometasin 3,8 mg; kelompok III : (PS+A), indometasin 3,8 mg, dan madu 3,6 ml 25%; kelompok IV: (PS+A), indometasin 3,8 mg, dan madu 3,6 ml 50%; kelompok V: (PS+A), indometasin 3,8 mg, dan madu 3,6 ml 75%; kelompok VI: (PS+A), indometasin 3,8 mg, dan madu 3,6 ml 100%. Gambaran histopatologi lambung diukur dengan derajat gastritis dan derajat ulkus peptikum dan diuji dengan uji *Kruskal-Wallis*, dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*.

**Hasil:** Hasil uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan paling tidak terdapat perbedaan bermakna derajat gastritis dan derajat ulkus peptikum antara dua kelompok ( $p < 0,05$ ). Hasil uji beda *Mann-Whitney* menunjukkan derajat gastritis dan derajat ulkus peptikum antara kelompok kontrol dan perlakuan berbeda secara bermakna.

**Kesimpulan:** Terdapat pengaruh madu terhadap gambaran histopatologi lambung yang diinduksi indometasin (Sains Medika, 3(1):41-47).

**Kata kunci:** madu, indometasin, histopatologi lambung

1 Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA)

2 Bagian Forensik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA)

3 Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA)

\* Email: agussupriyono@yahoo.com

## PENDAHULUAN

Gangguan lambung sering menimbulkan gejala klinis berupa gastritis dan ulkus peptikum (Kumar *et al.*, 2007). Lambung yang selalu berhubungan dengan semua jenis makanan, minuman, dan obat-obatan akan mengalami iritasi kronis. Faktor iritan seperti alkohol, obat antiinflamasi nonsteroid, empedu dapat menimbulkan gastritis akut atau kronis dan tukak atau ulkus lambung (Sudoyo *et al.*, 2007). Apabila terjadi perdarahan, dapat timbul hematemesis atau melena. Kelainan ini dapat mengancam nyawa. Salah satu pilihan terapi yang sering digunakan adalah antasida (Kumar *et al.*, 2007).

Antasida yang kuat dan sering digunakan diantaranya kalsium karbonat dan sodium bikarbonat yang memiliki derajat yang bervariasi dari efek sampingnya. Penggunaan yang lama dari kalsium karbonat dapat menyebabkan *Burnett syndrome* (hiperkalsemia, hiperfosfatemia, dengan kemungkinan kalsinosis ginjal dan meluas menjadi insufisiensi ginjal). Sodium bikarbonat dapat menginduksi alkalosis sistemik (Fauci *et al.*, 2008).

Dalam 3 tahun terakhir (2005-2008), ulkus lambung menempati urutan ke-14 dalam kategori penyebab kematian utama untuk semua umur (1,7%), urutan ke-10 dalam kategori penyebab kematian pada kelompok umur 45-54 tahun pada laki-laki (2,7%), urutan ke-8 dalam kategori penyakit tidak menular pada semua umur (3,4%) dan kategori penyakit penyebab kematian pada kelompok umur 15-44 tahun menurut tipe perkotaan (4,2%) serta kategori penyebab kematian pada kelompok umur 45-54 tahun menurut tipe pedesaan (4,2%), urutan ke-7 dalam kategori penyakit penyebab kematian pada kelompok umur 15-44 tahun menurut tipe pedesaan (4,0%), urutan ke-5 dalam kategori penyebab kematian pada kelompok umur 15-44 tahun pada perempuan (5,0%) (BPPK Depkes, 2008).

Madu merupakan produk utama yang dihasilkan lebah. Madu memiliki nilai gizi yang lengkap dan banyak digunakan untuk mengatasi berbagai gangguan atau penyakit termasuk gangguan pada saluran pencernaan (Ruspidra, 2005). Suranto (2007) menyebutkan bahwa madu memiliki efek perlindungan terhadap obat-obatan yang merusak lambung. Madu juga dapat mengurangi derajat keasaman/pH serta membantu mencegah terjadinya perdarahan pada lambung ataupun usus (Purbaya, 2007). Indometasin merupakan salah satu obat antiinflamasi nonsteroid derivat indol-asam

asetat yang dikenal pada tahun 1963 (FK UI, 2005). Menurut Sudoyo *et al.*, (2007) indometasin merupakan salah satu obat yang sering diresepkan dan dianggap sebagai *first line therapy* untuk arthritis dan digunakan secara luas pada kasus trauma, nyeri pasca pembedahan dan nyeri-nyeri lain. Indometasin mempunyai efek terhadap saluran cerna meliputi nyeri abdomen, diare, perdarahan saluran cerna, dan pankreatitis (Katzung, 1998).

Penelitian yang dilakukan oleh Gharzouli *et al.*, (1999) tentang pencegahan lesi lambung yang diinduksi etanol oleh madu alami dan campuran glukosa-fruktosa-sukrosa-maltosa didapatkan penurunan jumlah dan derajat keparahan lesi perdarahan 98%. Berdasarkan penelitian Fukuda *et al.*, (2009) madu hutan yang dihasilkan oleh lebah *Apis mellifera* meningkatkan kemotaksis terhadap neutrofil dan memiliki aktivitas antitumor. Jull *et al.*, (2009) melaporkan bahwa madu yang dihasilkan oleh *Apis mellifera* mampu memperbaiki waktu penyembuhan luka bakar superfisial ringan hingga sedang dibandingkan dengan beberapa pemakaian terapi konvensional. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh berbagai konsentrasi madu terhadap gambaran histopatologi lambung pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi indometasin.

## METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimen dengan menggunakan rancangan penelitian "*post test control group design*". Sampel berupa 24 ekor tikus putih jantan galur wistar dengan umur  $\pm 2$  bulan dan berat  $\pm 200$  gram. Sebelum penelitian, dilakukan penimbangan berat badan, selanjutnya tikus diadaptasikan dengan kondisi laboratorium selama 1 minggu. Tikus diberi pakan standar pellet CP 12 dan minum air ledeng secara *ad libitum*.

Tikus dibagi menjadi 6 kelompok dengan metode *random sampling*, masing-masing kelompok terdiri dari 4 ekor. Kelompok I sebagai kontrol hanya diberikan aquades. Kelompok II sampai VI diinduksi indometasin dengan dosis 3,78 mg/hari selama 10 hari. Hari ke-11 sampai ke-15 untuk tikus kelompok II diberikan aquades, kelompok III diberi madu dengan konsentrasi 25%/ hari, kelompok IV diberi madu konsentrasi 50%/ hari, kelompok V madu konsentrasi 75%/ hari, dan kelompok VI diberi madu konsentrasi 100%/ hari.

Pembuatan preparat lambung tikus dilakukan pada hari ke – 15 dengan mengambil jaringan lambung tikus. Pengecatan jaringan lambung tikus menggunakan pewarna Hematoxylin Eosin (HE). kemudian dinilai gambaran histopatologinya di bawah mikroskop cahaya dengan perbesaran 100 ×. Data yang diperoleh diuji non parametrik dengan *Kruskall Wallis*, dan uji *Mann Whitney*.

## HASIL PENELITIAN

Rerata penilaian terhadap gambaran histopatologi lambung tikus disajikan pada Tabel 1. Hasil analisis *Kruskall-Wallis* menunjukkan terdapat perbedaan bermakna derajat gastritis dan derajat ulkus peptikum paling tidak antara dua kelompok ( $p < 0,05$ ).

Tabel 1. Rerata penilaian terhadap gambaran histopatologi lambung tikus pada masing-masing kelompok perlakuan

Kelompok Perlakuan	Histopatologi Lambung	
	Gastritis	Ulkus peptikum
K-I Kontrol	1,25 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>
K-II Indometasin dan aquades	4 <sup>b</sup>	3 <sup>a,b</sup>
K-III Indometasin dan madu 25%	3 <sup>a,b</sup>	2,25 <sup>a,b</sup>
K-IV Indometasin dan madu 50%	2,5 <sup>a,b</sup>	2 <sup>a,b</sup>
K-V Indometasin dan madu 75%	1,25 <sup>a,b</sup>	1,25 <sup>a,b</sup>
K-IV Indometasin dan madu 100%	3 <sup>a,b</sup>	2,25 <sup>a,b</sup>

Keterangan: Angka yang diikuti superskrip yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna dengan uji *Mann Whitney* pada taraf kepercayaan 95 %.

## PEMBAHASAN

Pada kelompok I teramati beberapa ekor tikus mengalami peradangan dan nekrosis sel mukosa lambung. Hal ini dimungkinkan disebabkan oleh pengaruh defisiensi oksigen yang mengganggu respirasi oksidatif aerobik.

Tikus kelompok II menunjukkan rerata derajat gastritis dan ulkus peptikum tertinggi dibandingkan kelompok lain. Rerata derajat gastritis dan ulkus peptikum pada kelompok III dan kelompok VI sama tinggi, sedangkan kelompok IV lebih rendah dari kelompok tersebut. Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian indometasin pada tikus putih jantan galur wistar berpengaruh pada peradangan dan nekrosis mukosa lambung tikus tersebut.

Hal ini mendukung teori bahwa penghambatan aktivitas enzim siklooksigenase oleh indometasin dalam metabolisme asam arakidonat akan menyebabkan biosintesis prostaglandin, prostasiklin, dan tromboksan terhambat. Prostaglandin berperan penting pada timbulnya nyeri, demam, dan reaksi-reaksi peradangan, maka obat antiradang bukan steroid melalui penghambatan aktivitas enzim siklooksigenase, mampu menekan gejala-gejala tersebut. Namun demikian, prostaglandin juga berperan penting pada proses-proses fisiologis normal dan pemeliharaan fungsi regulasi berbagai organ. Pada selaput lendir traktus gastrointestinal, prostaglandin berefek protektif. Prostaglandin meningkatkan resistensi selaput lendir terhadap iritasi mekanis, osmotis, termis atau kimiawi. Prostaglandin juga meningkatkan aliran darah ke mukosa lambung dan mengurangi sekresi asam lambung. Dalam suatu telaah telah ditunjukkan, bahwa pengurangan prostaglandin pada selaput lendir lambung memicu terjadinya tukak (Kartasasmita, 2002).

Hal tersebut juga sejalan dengan penelitian Tamisato *et al.*, (2001) yang menunjukkan bahwa pemberian indometasin dalam jangka waktu yang pendek menyebabkan nekrosis sel-sel mukosa lambung dengan diawali kehilangan integritas membran sel. Dengan kemunculan sel-sel yang nekrosis akan mengaktifasi sel-sel netrofil dan makrofag serta mengakibatkan terjadinya proses peradangan.

Penghambatan enzim siklooksigenase kemungkinan akan menambah pembentukan leukotrien pada alur lipoksigenase dalam metabolisme asam arakidonat. Leukotrien potensial untuk kemotaktik leukosit polimorfonuklir, eosinofil dan monosit. Pada konsentrasi lebih tinggi leukotrien menstimulasi agregasi leukosit polimorfonuklir sehingga akan meningkatkan derajat peradangan (Kartasasmita, 2002).

Tikus pada kelompok V menunjukkan derajat peradangan ringan hingga sedang dan derajat nekrosis sedang hingga berat. Perbandingan antara kelompok V dengan kelompok III, IV dan VI menunjukkan hasil adanya perbedaan yang bermakna. Hal ini juga menunjukkan bahwa pemberian madu mengurangi derajat peradangan dan nekrosis sel mukosa lambung tikus. Hasil ini sejalan dengan penelitian Kusumawati (2008) yang menunjukkan bahwa madu mempunyai efek profilaksis pada ulkus lambung tikus putih. Penelitian Subrahmanyam *et al.*, (2003) menunjukkan madu yang digunakan pada kulit yang terluka dapat mempercepat penyembuhan luka, regenerasi dan remodeling yang penting untuk pertumbuhan jaringan pada daerah luka.

Konsentrasi madu yang lebih besar ternyata tidak setara dengan kenaikan efek madu sebagai profilaksis tetapi justru menghasilkan skor peradangan dan nekrosis lebih besar dibandingkan konsentrasi yang lebih rendah. Konsentrasi yang berlebihan mungkin dapat menyebabkan tidak tercapainya konsentrasi efektif terapi. Madu mempunyai pH yang rendah yaitu 3 – 4, sehingga penggunaan madu pada konsentrasi besar justru dapat mengubah pH lambung menjadi semakin asam dan mengiritasi lambung (Kasyaningrum dan Putra, 2000).

Keterbatasan penelitian ini terdapat pada proses pengambilan jaringan lambung yang terlalu lama (> 1 jam) setelah tikus dimatikan, sehingga terjadi kekurangan oksigen dan menyebabkan hipoksia pada jaringan lambung. Hal ini berpengaruh pada kondisi gambaran histopatologi pada kelompok I, III, dan IV. Peradangan dan nekrosis pada kelompok tersebut juga bisa disebabkan karena tikus yang digunakan dalam keadaan sakit.

## **KESIMPULAN**

Pemberian madu secara oral berpengaruh secara signifikan terhadap gambaran histopatologi lambung tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi oleh indometasin. Madu dengan konsentrasi 25%, 50%, 75%, dan 100% berpengaruh terhadap gambaran histopatologi lambung tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi oleh indometasin dengan konsentrasi terbaik 75%.

## **SARAN**

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan waktu yang lebih lama dengan lebih memperhatikan faktor lain yang dapat menyebabkan gangguan lambung, dan pengukuran parameter vasodilatasi pembuluh darah jaringan, keberadaan musin, dan keberadaan erosi jaringan.

## **DAFTAR PUSTAKA**

BPPK DEPKES RI, Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2007: Laporan Nasional 2007, 2008, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, hal 277-278, 281-283

- Fauci, Anthony S., Kasper, Dennis L., Longo, Dan L., Braunwald, Eugene., Hauser, Stephen L., Jameson, J. Larry., 2008, *Haarison's Principles of Internal Medicine*, 7<sup>th</sup> Ed, McGraw-Hill's, USA, Chapter 287. Peptic Ulcer Disease and Related Disorders.
- FK UI, 2005, *Farmakologi dan Terapi*, Edisi 4, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 219
- Gharzouli, K., Gharzouli, A., Amira, S., Khenouf, S. 06-02-1999. Prevention of ethanol-induced gastric lesions in rats by natural honey and glucose-fructose-sucrose-maltose mixture. *Pharmacol Res*. Dalam: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10072707>. Dikutip tgl 12.04.2009.
- Jull, AB., Rodgers, A., Walker, N. 08-10-2009. Honey as a Topical treatment for wounds. NCBI. Dalam: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843679?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843679?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum). Dikutip tgl. 26.08.2009.
- Kartasmita, Rahmana Emran., 2002, *Perkembangan Obat Antiradang Bukan Steroid*, Acta Pharmaceutica Indonesia, Bandung, 78, 79.
- Kasyaningrum, Huluwiyah., Putra, Suhartono Taat., 2000, *Peranan Besar Madu Sebagai Terapi Alternatif Penyembuhan Luka*, Volume 25, Media IDI, Surabaya, 19.
- Katzung, Bertram G., 1998, *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Edisi VI, EGC, Jakarta, 568
- Kumar, Vinar., Cotran, Ramzi S., Robbins, Stanley L., 2007, *Buku Ajar Patologi Robbins*, Volume 2, Edisi 7, EGC, Jakarta, 622
- Kusumawati, D. S. U., 2004, *Bersahabat dengan Hewan Coba*. Yogyakarta : Gajah Mada University Press. 8 - 10.
- Purbaya, J.R, 2007, *Mengenai dan memanfaatkan khasiat madu alami*, Cetakan 1, Ponir Jaya, Bandung, 23, 42-43
- Ruspidra, 20-10-2005, *Sehat dengan Madu*, [http://www.bung-hatta.info/tulisan\\_125\\_1.ubh](http://www.bung-hatta.info/tulisan_125_1.ubh), dikutip tgl. 19.08.2009.
- Sudoyo, Aru W., Setiyohadi, Bambang., Alwi, Idrus., Simadibrata, Marcellus K., Setiati, Siti., 2007, *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Jilid I, Cetakan II, Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, hal 336, 338
- Suranto, dr. Aji., 2007, *Terapi Madu*, Cetakan 1, Penebar plus, Jakarta, hal 6, 26-28, 33-36, 40-41
- Tomisato, Wataru., Tsutsumi, Shinji., Rokuan, Kazuhito., Tsuchiya, Tomofusa., Mizushima, Tohru., 2001, NSAIDs induce both necrosis and apoptosis in guinea pig gastric mucosal cells in primary culture, *AmJ Physiol Gastrointest Liver Physio*, Vol 281, Bethesda, 1092, 1098 - 1099.